UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE - SAINT - LOUIS

N° 118

ANNEE 1975

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Marc-Henri LEMAIRE

né le 18 Juin 1948

à CASABLANCA (MAROC)

ETUDE DE L'ABSORPTION DU BISMUTH PAR VOIE DIGESTIVE

Président : Monsieur M. GAULTIER - Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548117_0010

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE - SAINT - LOUIS

ANNEE 1975 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Marc-Henri LEMAIRE

né le 18 Juin 1948

à CASABLANCA (MAROC)

ETUDE DE L'ABSORPTION DU BISMUTH PAR VOIE DIGESTIVE

Président : Monsieur M. GAULTIER - Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

LARIBOISIERE SAINT - LOUIS

CORPS PROFESSORAL Année 1974 / 1975

- DOYENS HONORAIRES : Professeur J. BERNARD, Professeur J. J. BERNIER
- PROFESSEURS HONORAIRES : M. AUBRY, C. LAUNAY, R. WORMS
- DOYEN : Professeur E. FOURNIER

PROFESSEURS :

Anatomie et organogénèse

J. P. LASSAU	Prof. Agrègé

Anatomo-Pathologie

J. ROUJEAU	Professeur
N. CHELLOUL	Prof.Agrègé

Anesthésiologie

J. F. MONTAGNE	Prof. Agrègé
E. ECHTER	Prof. Agrègé

Bactériologie

Y. PEROL	Prof. Agrègé

Biochimie

M. BOURRILLON	Professeur
P. TIOLLAIS	Prof. Agrègé
Y. GOUSSAULT	Chargé de Cours

Biophysique

A. DJOURNO	Prof. de Physique médicale
M. BURGEAT	Prof. Agrègé
M. DUVELLEROY	Prof. Agrègé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN	Prof. de Clinique cardiologique
J. J. WELTI	Prof. sans chaire
H. SLAMA-CHALOUM	Prof. Agrègé
R. GOURGON	Prof. Agrègé
G. MOTTE	Prof. Agrègé

Chirurgie générale

J. PERROTIN	Prof. de Pathologie chirurgicale
P. HAUTEFEUILLE	Prof. Agrègé

Dermatologie

G. DEGOS	Prof. de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
F. DUPERRAT	Prof. de Dermatologie
J. CIVATTE	Prof. Agrègé
A. PUISSANT	Prof. Agrègé
S. BELAICH	Prof. Agrègé

Endocrinologie

J. CANIVET	Professeur
G. CATHELINEAU	Prof. Agrègé

Gastro-entérologie

J.J. BERNIER	Prof. de Clinique Gastro-Entérologique
J.P. FERRIER	Prof. Agrègé
J.C. RAMBAUD	Prof. Agrègé

Hématologie-Immunologie

J. BERNARD	Prof. de clinique des maladies du sang
J. DAUSSET	Prof. d'immunologie-hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMANN	Professeur
J. CAEN	Prof. Agrègé
J. COLOMBANI	Prof. Agrègé
C. JACQUILLAT	Prof. Agrègé
G. SCHAISON	Prof. Agrègé

Gynécologie Obstétrique

P. MORIN	Professeur
P. ENGELMANN	Prof. Agrègé

Histologie

J. LAVEDAN	Prof.sans chaire
M. MAILLET	Prof. Agrègé
C. BOUTON	Chargé de cours

Pathologie Expérimentale

F.P. MERKLEN	Prof. de Pathologie expérimentale
F. COTTENOT	Prof.sans chaire

Médecine du Travail

M.L. EFTHYMIOU	Prof. Agrègé

Médecine interne

D. KUNTZ	Prof. Agrègé
J. ROUFFY	Prof. Agrègé

Médecine légale

E. FOURNIER	Prof. de médecine légale et toxicologique

Neuro-chirurgie

R. HOUDART	Professeur
J. COPHIGNON	Prof. Agrègé
A. REY	Prof. Agrègé

Neuro-Psychiatrie

B. PEPIN	Prof.sans chaire
A. GORCEIX	Prof. Agrègé

Ophtalmologie

M. FONTAINE	Prof. Agrègé

Orthopédie, Traumatologie

Chirurgie plastique

P. BANZET	Prof. Agrègé
C. DUFOURMENTEL	Prof. Associé
J. WITWOET	Prof. Agrégé

Oto-rhino-laryngologie

P. PIALOUX	Prof. de clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie
G. FREYSS	Prof. Agrègé

Parasitologie

M. LARIVIERE	Professeur

Pédiatrie

H. LESTRADET	Prof. sans chaire
D. LABRUNE	Prof. Agrègé
J.M. DESBOIS	Prof. Agrègé

Pharmacologie

P. LECHAT	Professeur

Physiologie

A. TEILLAC	Prof. sans chaire
J.P. MARTINEAUD	Prof. sans chaire
H. MAMO	Prof. Agrègé

Pneumo-Phtisiologie

L. ISRAEL	Prof. Agrègé

Psychiatrie infantile

M. DUGAS	Prof.Agrègé

Psychologie

L. MOOR	Chargé de cours

Radiologie

M. LAVAL-JEANTET	Prof. Agrègé
M.C. PLAINFOSSE	Prof. Agrègé
R. DJINDJIAN	Prof. Associé

Radio Isotopes

Y. MAJEAN	Prof. Agrègé

Rhumatologie

S. DE SEZE	Prof. de clinique Rhumatologique
A. RYCKWAERT	Prof. Agrègé
M. KAHN	Prof. Agrègé
A. DRYLL	Prof. Agrègé

Thérapeutique

M. LAMOTTE	Prof. de clinique thérapeutique
C. CAULIN	Prof. Agrègé
J.M. SEGRESTAA	Prof. Agrègé

Toxicologie

M. GAULTIER	Prof. de clinique toxicologique
P. GERVAIS	Prof. Agrègé

Urologie

C. CHATELAIN	Prof. Agrègé

MEDECINS, CHIRURGIENS et SPECIALISTES DES HOPITAUX

MM. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX Henri - COUINAUD Claude - DESPREZ-CURELY Jean-Paul - DUBOST Claude - HERRAULT André - LAVAYLE Jean-André - LANCE Marcel - LAROCHE Jean-François - MARIE René - MAY Jean-Pierre - PESTEL Maurice - RICHARD Claude - SARRAUX Henri - VIGNAUD DUPUY de ST-FLORENT Georges.

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

MM. ACCARD Jean-Loup - ALBERTINI Frédéric - BARDIAUX Maurice - BENAD-BERTRAND Y. - BITOUN Georges - CALLEROT Louis - Mme CHAIGNEAU Hélène - CHALANSET René - CHAOUAT Yves - DELANOE Yves - DELTEIL Pierre - DESFOSSES Louis - DURAND Claude - ELBAZ Pierre - ELIACHAR Edouard - FERREZ Bernard - GANEM Jean - Mme GIACOMINI Thérèse - M.M. GOUDAL GRUPPER Charles - HUGUET Jean-Claude - KALMANSON Daniel - LEFEVRE Lucien - DOGEAY R. - LIBESKING Marcel - MARTIN - DUPRAY Daniel - MARTINETTI J. - Mme MAY Véra - M.M. MAZZA R. - MIKOL François - NEHLIL Jacques - PARIENTE Philippe - PARIENTE Maurice - PASQUIER P - PIRET Jean-Marie - PLANE Jean-Louis - POUJOL Jean - RACIENE Yves - RENE Louis - Mme RENIE Odile - M.M. ROUCHON Claude - SCHWEICH Michel - SIGAL Simon - SUCHESTOW - SUCHET Adolphe - TINTHOIN Jean-François - VANTELON Jacques - de VERBIZIER J. - VERGNON H. - VIGUIE Roger - Mme XIMENES Geneviève.

Qu'il me soit permis de dédier ce modeste travail

A ma femme

Pour l'Amour que je lui porte

A mes parents

Pour l'affection et le soutien constant qu'ils m'apportent.

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur M. GAULTIER
Professeur de Clinique Toxicologique à la Faculté
de médecine de PARIS LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

Il nous a fait le grand honneur de juger cette thèse.
Qu'il nous permette de lui adresser nos remerciements
et l'expression de notre profond respect.

A Madame le Docteur F. CONSO

Son aide et ses conseils, nous ont permis de mener à bien ce travail.

Nous présentons nos sincères remerciements

A Mademoiselle F. PROUILLET

pour son importante collaboration technique

Nous remercions également

Tout le personnel infirmier de la salle FEREOL de l'hôpital F. WIDAL pour la gentillesse avec laquelle il a accepté le surcroît de travail occasionné par notre étude.

- S O M M A I R E -

Page :

INTRODUCTION - 11 -

Plan - 14 -

1ère PARTIE : Métabolisme des sels de bismuth administrés par voie digestive. - 15 -

I - Transformation des sels de bismuth dans le tube digestif. - 16 -

A - Au niveau de l'estomac. - 16 -

B - Au niveau de l'intestin. - 16 -

II - Absorption des sels de bismuth. - 18 -

A - Absorption des sous - nitrates. - 18 -

B - Absorption du bismuth métal - 18 -

Page :

2ème PARTIE : Etude de la résorption digestive du bismuth chez l'homme après administration de différents sels. - 20 -

I - Protocole - 21 -

A - Principe. - 21 -

B - Choix des sujets. - 21 -

C - Produits administrés. - 21 -

D - Granulométrie. - 23 -

E - Technique de dosage. - 23 -

II - Résultats : Tableaux de 1 à 7. - 26 à 32 -

III - Commentaires. - 33 -

A - Avant traitement. - 33 -

B - Après traitement. - 33 -

Page :

3ème PARTIE :

I - Etude des principaux travaux publiés sur l'absorption du bismuth. - 36 -

A - Travaux de R. FABRE et M. PICON - 37 -

B - Travaux de R. FABRE et A. OKAC - 49 -

C - Travaux de T. SOLLMAN et J. SEIFTER - 51 -

D - Travaux de P. LECHAT et Coll - 57 -

E - Travaux de J. HALL et Th. FARBER - 63 -

II - Etude chez l'homme. - 64 -

A - Etude clinique des encéphalopathies myocloniques aigües et réversibles attribuées aux sels insolubles de bismuth. - 65 -

B - Commentaires. - 70 -

Tableau 8 : Taux sanguins et urinaires de bismuth au cours d'encéphalopathies myocloniques publiées. - 72 -

CONCLUSION - 73 -

Tableau 9 : Principaux médicaments contenant du bismuth. - 77 -

BIBLIOGRAPHIE (I à IV) - 78 -

Références complémentaires. (V et VI) - 82 -

- INTRODUCTION -

L'utilisation en gastro-entérologie des sels dits "insolubles" de bismuth est très ancienne. La première prescription connue est celle d'un médecin de Genève, ODIER en 1786. Il prescrivit le bismuth comme "anti-spasmodique dans les névroses de l'estomac, l'hystérie, les palpitations, la migraine, les colites."

Le devenir des sels de bismuth le long du tractus digestif est pourtant fort mal connu. Il peut être étudié de deux façons :

- le devenir des radicaux anioniques souvent complexes liés au bismuth ou à l'oxyde de bismuth.

- le devenir du métal trivalent Bi^{+++}.

Ce dernier était considéré encore récemment comme pratiquement pas absorbé par l'organisme. Mais deux faits ont modifié cette conception et remis le bismuth au premier plan de la scène thérapeutique :

- des progrès techniques dans les méthodes de dosage : en particulier la méthode par spectrométrie d'absorption atomique.

- une pathologie iatrogène récente attribuée aux sels de bismuth administrés par voie orale et qui surprend étant donné l'abondance et l'ancienneté de ces prescriptions. Plusieurs dizaines de cas d'encéphalopathies myocloniques réversibles se sont déclarés chez des sujets traités de longue date par les sels de bismuth (200 cas environ ont été signalé). Des dosages effectués dans le sang, les urines, et parfois le liquide céphalo-rachidien de ces sujets ont révélé des taux élevés de bismuth. La guérison de ces sujets correspondait à la diminution des taux retrouvés dans les humeurs.

Devant cette pathologie qui semble nouvelle, et grâce aux progrès des techniques de dosage, il nous a paru intéressant d'étudier l'absorption du bismuth par voie digestive.

L'intérêt de cette étude s'est vu confirmé par la décision récente du Ministère de la Santé d'inscrire au Tableau A les composés minéraux ou organiques à base de bismuth. L'arrêté déterminant cette mesure a été publié au Journal Officiel du I3 Février I974.

PLAN

Dans un premier temps nous allons faire un rappel des notions connues sur le métabolisme des sels de bismuth administrés par voie digestive.

Puis, nous étudierons la résorption du bismuth chez l'homme après administration de différents sels insolubles de bismuth. Nous avons pour cela effectué des dosages sanguins et urinaires avant et après un court traitement par quelques sels de bismuth administrés à un échantillonnage de 42 témoins. Nous donnerons ces résultats et nous nous efforcerons de les interpréter.

Dans une troisième partie, nous étudierons les principaux travaux retrouvés dans la littérature médicale concernant l'absorption du bismuth dans l'organisme.

En conclusion nous résumerons ces résultats et indiquerons les conséquences qui semblent en découler.

1ère Partie:

Métabolisme des sels de bismuth administrés par voie digestive.

Nous allons étudier successivement leur transformation, puis leur absorption.

I - TRANSFORMATION DES SELS DE BISMUTH DANS LE TUBE DIGESTIF

Elle est encore mal connue.

A --Au niveau de l'estomac

En I933 G. LION (I9) montra à partir d'études in vitro qu'il se formait dans l'estomac des chlorures de bismuth.

- avec le sous-nitrate, le chlore se fixe sur le bismuth et précipite sous forme d'oxychlorure insoluble.

- avec le carbonate de bismuth on aboutit à la formation de chlorure de bismuth soluble. Ainsi, avec de fortes doses de carbonate de bismuth, du chlorure de bismuth est retrouvé dans les urines. LION et TULASNE (I9) ont administré du carbonate de bismuth chez plusieurs de leurs malades et ont retrouvé dans leurs urines 0,207 à 0,367 grammes de chlorure de bismuth par 24 heures dès le premier ou le deuxième jour. D'autre part, le carbonate de bismuth donne en milieu neutre, et plus encore alcalin, une quantité de bismuth dissous qui augmente avec l'alcalinité. Le sous-nitrate n'en fournit que des traces indosables.

B - Au niveau intestinal

La transformation essentielle aboutit à la formation de sulfure de bismuth, composé noir,atoxique, considéré comme inabsorbable et qui est responsable de la coloration noire des selles. Elle est sous la dépendance de l'hydrogène sulfuré. Le lieu exact où elle se produit est encore imprécis. Cette transformation a lieu avec la plupart des sels de bismuth, excepté avec le phosphate.

Les sous-nitrates de bismuth posent un problème intéressant par leur transformation possible en nitrites capables d'être absorbés, de provoquer une méthémoglobinémie avec hémolyse possible et atteinte tubulaire. Cette transformation ne semble possible qu'en l'absence de formation de sulfure de bismuth. De nombreux germes de la flore intestinale sont capables de libérer un enzyme réduisant les nitrates en nitrites. Les colibacilles, les aérobacters, les salmonelles, les brucelles, le streptocoque Fécalis sont les plus cités. Le rendement de cette réaction dépend du nombre de bactéries, du pH intestinal, et surtout de la quantité de nitrates disponibles .

Chez l'adulte, cette transformation des sous-nitrates en nitrites semble n'exister que dans certaines conditions très particulieres :

- prolifération bactérienne au niveau du grêle avec jéjunite infectieuse.

- grandes anomalies du pH.

- stase intestinale.

Chez l'enfant, la prédominance de la flore lactique et peut-être une diminution de l'hydrogène sulfuré peuvent induire cette transformation.

Il est à noter que des intoxications par les sous-nitrates de bismuth peuvent résulter d'un autre mécanisme : au contact d'une grande quatité de liquides acides (acides tartrique et citrique des fruits), les sous-nitrates peuvent se dissoudre ou se transformer en azotate neutre soluble, ceux-ci pouvant alors être assimilés.

II - ABSORPTION DES SELS DE BISMUTH

A - Absorption des sous-nitrates

Elle a été assez peu étudiée.

En I932, WILSON (28) montra qu'il existait chez l'homme après absorption de I,5 gr. par jour de sous-nitrate de bismuth, une élévation des nitrates urinaires. Ils s'élèvent de 5 mg. par jour à plus de 60 mg. par jour et ceci pendant toute la durée du traitement. Il est à noter que WILSON ne trouva dans les urines ni de nitrite, ni de bismuth.

En I936, E.J. STIEGLITZ et A.E. PALMER (26) mirent en évidence une augmentation des nitrites sanguins et urinaires après administration orale de sous-nitrate de bismuth sans toutefois apporter de précisions quantitatives.

B - Absorption du bismuth métal

Elle était considérée comme presque nulle à dose thérapeutique il y a encore quelques années.

On disposait auparavant, pour mettre en évidence le bismuth, du réactif de LEGER-AUBRY (I6). C'est un sulfate de quinine acide additionné d'iodure de potassium qui permet de déceler I gramme de bismuth par formation d'un précipité rouge très caractéristique. Cette réaction permettait d'apprécier une éventuelle absorption du bismuth en le recherchant dans les urines. On avait ainsi fait les remarques suivantes :

- chez le sujet adulte recevant une dose unique de IO grammes de sous-nitrate de bismuth, la réaction de LEGER-AUBRY ne se positive que très inconstamment et très faiblement.

- une dose unique de 50 grammes de bismuth administrée à un adulte positive la réaction pendant environ 24 heures.

- une administration à dose thérapeutique de sous-nitrate pendant 3 semaines ne positive que faiblement et irrégulièrement la réaction.

L'absorption du bismuth, en particulier prescrit sous forme de sous-nitrate, était donc considérée comme presque nulle aux doses thérapeutiques quelle que soit la durée du traitement. Mais l'on savait, par contre, que des doses massives étaient capables d'induire l'absorption d'une certaine quantité de bismuth.

L'introduction de méthodes nouvelles permirent des dosages quantitatifs précis :

- par polarographie.

- par spectrométrie d'absorption atomique.

C'est grâce à ces méthodes que des dosages sanguins et urinaires du bismuth ont pu être effectués chez l'animal et chez l'homme, et que nous avons pu réaliser une étude quantitative sur un certain nombre de témoins.

2ème Partie :

Etude de la résorption digestive du bismuth chez l'homme après administration de différents sels.

I - PROTOCOLE

A - Principe

Sur un échantillonnage de 4 sujets, nous avons effectué des dosages du bismuth dans le sang et dans les urines des 24 heures. Ceci avant et après un court traitement par des sels de bismuth.

B - Choix des sujets

Le choix des sujets a été déterminé selon deux critères :

- Fonction rénale normale
- Absence d'affection intestinale

Il s'agissait de sujets tous adultes de sexe masculin.

C - Produits administrés

Ils ont reçu l'un des 5 produits suivants :

- Produit A : (Bismugel*)

gel de phosphate de Bismuth 5 gr
saccharine
P.h. benzoate de méthyle
p.h. benzoate de propyle
excipient qSp IO gr

11 témoins ont reçu 3 sachets par jour pendant IO jours, soit 15 grammes par jour de phosphate de bismuth.

- Produit B : (Bismuth Blaise*)

Polysilicate alcalin de bismuth	10g.
Cyclamate de sodium	0,250g.
Silicate amorphe	0,050g.

10 témoins ont reçu 2 sachets par jour pendant 5 jours, soit 20 grammes par jour de polysilicate alcalin de bismuth.

- Produit C : (Bismufilm *)

Sous-nitrate léger de bismuth	5g.
excipient	
suspension de polyosides à 0,5 %	7,66 ml.
saccharinate de sodium	0,008g.
vanilline	0,0212g.
ethylvanilline	0,00575g.
eau	1,33 ml.
p.h. benzoate de méthyle	0,0066g.
p.h. benzoate de propyle	0,0033g.

9 témoins ont reçu 3 sachets par jour pendant 5 jours, soit 15 grammes par jour de sous-nitrate léger de bismuth.

- Produit D : (Karaya bismuth *)

sous-nitrate lourd de bismuth	4g.
gomme karaya	4g.
excipient qSp	10g.

6 témoins ont reçu 3 sachets par jour pendant 5 jours, soit 12 grammes par jour de sous-nitrate lourd de bismuth.

- Produit E : (Bismu logeais *)

	Méprobamate
sous-nitrate léger de bismuth	20g.
gomme karaya	35g.
iodoquinoléïne sodique	1g.
lactose	26,66g.
méprobamate	2g.
excipient qSp	100g.

6 témoins ont reçu 75 grammes de granulés, par jour pendant 5 jours soit 15 grammes de sous-nitrate léger de bismuth par jour.

D - Granulométrie

- Produit A : Gel colloïdal

Le bismuth est sous forme de particules dont le diamètre est compris entre 0,5 et 2,5 microns.

- Produit B
- Produit C

} micronisés

Le diamètre des particules de bismuth est inférieur à 7 microns.

- Produit D
- Produit E

} sous-nitrates non micronisés

Le diamètre des particules de bismuth est compris entre 0,5 et 8 microns.

E - Technique de dosage

Les dosages ont été effectués dans le sang et les urines des 24 heures, la veille et le lendemain du traitement. Ils ont été effectués au Laboratoire de biochimie - toxicologie de l'hôpital Fernand Widal. La technique utilisée est la spectrométrie d'absorption atomique sous flamme décrite par Monsieur le Professeur R. BOURDON, Mademoiselle F. PROUILLET, et Mademoiselle GALLIOT (4).

Un micro prélèvement dont le volume est inférieur à 5 microlitres est tour à tour séché par chauffage à basse température, minéralisé à une température comprise entre 350 et 800°C., et volatilisé à haute température sous courant d'azote. La vapeur atomique ainsi produite entraîne l'absorption du rayonnement spécifique de l'élément à doser produit par une lampe à cathode creuse.

L'intensité du mono signal produit est proportionnelle à la masse de l'échantillon analysé. C'est le cas, en particulier, pour le bismuth.

Les manipulations sont effectuées à l'aide d'un microfour dit "carbon-rod" associé à un appareil de spectrométrie d'absorption atomique varion techtron V.

Certaines précautions sont nécessaires pour l'étude des liquides biologiques car les acides minéraux ou leurs ions interviennent dans l'intensité des signaux :

- les ions sulfates et phosphates diminuent la volatilité des éléments métalliques, donc l'intensité des signaux de mesure.

- les halogénures (chlorures, bromures, nitrates) augmentent la volatilité pouvant entraîner une volatilisation précoce à la phase de minéralisation. L'addition d'acide sulfurique évite ce phénomène mais diminue la sensibilité de la mesure.

La précision de cette technique demeure néanmoins très grande. Dans le cas du bismuth, elle permet de mesurer des concentrations inférieures à 10 $^{-1}$ g/l. Les résultats de cette technique se comparent très favorablement avec ceux obtenus avec les techniques classiques de spectrométrie d'absorption atomique en flamme.

II - RESULTATS

Ils sont regroupés dans les tableaux 1 à 7.

TABLEAU 1

Produit A : Phosphate de Bi * à la dose de 15 g / j. de Bismuth pendant 10 jours Gel Colloïdal

Nom et Age	Affections Traitées	Médicaments Associés	Fonction Rénale	Tube Digestif	Prélèvements					
					Sang avant trait µg/l	Sang après trait. µg/l	Urines et avant trait. µg/l	Urines et avant trait. ml	Diurèses après trait. µg/l	Diurèses après trait. ml
T. 42 ans	Bulbite chez un malade porteur d'un ulcère du bulbe	Mogadon 1c. Glifanan 2c.	urée Sg 0,30 g/l	TOGD : pas d'image de lésion pariétale	20	50	≤ 10		80	1700
M.					< 10	10	≤ 10		20	
D.					20	70	70		100	
H 68 ans	Ethyl Sténose de la bronche droite	Tétracycline 1g Mogadon 1c. Etaphylline 4c.	urée Sg 0,45 g/l		≤ 10	30	10		460	
M. 46 ans	Syndrôme dépressif réactionnel à des ennuis professionnels	Anafranil 2 amp Glifanan 3 c.	urée Sg 0,15 g/l		10	30	30	1100	80	1100
A. 45 ans	Phlégmon de l'amygdale gauche Hépatomégalie	Totapen 4g Phosphalugel 3s.	urée Sg 0,15 g/l	Abdomen sans prép. : surélévation coupôle droite	10	30	10		90	
B. 41 ans	Syndrôme dépressif et angoisse poussée de bulbite	Valium 10x 3 Théralène 30 gouttes	urée Sg 0,30 g/l	Abdomen sans prép. : normal	< 10	10	20		40	
C. 53 ans	Hématome des droits Obésité	Daflon 4c. Procalmadiol 1 c.	urée Sg 0,30 g/l urée Ur 8 g/l	Discrète constipation	10	20	30		40	
A. 31 ans	Arthralgies post. angineuses sans R A A.	Cortancyl 80mg Kaléorid 4 c Péni. 4 millions	urée Sg 0,25 g/l		10	20	≤ 10		80	
D. 67 ans	Oesophagite peptique H.T.A. Coronarite				40	50	70		120	
L. 62 ans	Surinfection bronchique Sur bronchite chronique Infection urinaire Anémie macrocytaire Ethyl	Equanil 2 à 3c. Bissolvon 6c. Caréna 2 supp. TAO 2,5g Négram 8 c	urée Sg 0,40 g/l	Abdomen sans prép. Normal	≤ 10	60	20	600	70	

* Bismugel

Laboratoire BIOTHERAX
58, rue du Landy
93212 LA PLAINE St DENIS.

TABLEAU 2

Produit B : Polysilicate Alcalin de Bismuth * à la dose de 20 g/j. de Bismuth pendant 5 jours. Micronisé

Nom et Age	Affections traitées	Médicaments Associés	Fonction Rénale	Tube Digestif	Prélèvements					
					Sang		Urines et Diurèses			
					avant trait. µg/l	après trait. µg/l	avant trait. µg/l	ml	après trait. µg/l	ml
B. 31 ans	Syndrôme abdominal douloureux non étiquetté	Mogadon 1c. Valium 2 1 c.	urée Sg o,30 g/l	Lavement baryté: Sigmoïdo-colite	30	40	40	2500	80	2500
D. 56 ans	Encéphalopathie carentielle chez un éthyl - Anémie carentielle Hypo.T.A. chronique bien supportée	Vit. B1 B6 500 mg Foldine 6c. Fumafer 3 c. Tétracycline 6 c. Kaléorid 2c.	urée Sg 0,15 g/l urée urinaire 7 g/l (600 cc)		20	40	40	600	60	1800
L. 51 ans	Ethylisme Problème psychique dépressif Bronchite chronique	Equanil 3c.	urée Sg o,30 g/l		20	50	<10		70	
D. 41 ans	Pneumopathie de la base droite	Totapen 4g Gentalline 160 mg Théralène 30 gouttes	urée Sg 0,25 g/l		20	50	40		300	
N.					< 10	10	20		50	
S. 26 ans	Asthme	Carena 2 suppo. Bissolvon 4c. TAO 1,5 g.	urée Sg 0,30 g/l Créatininémie 19 mg/L	Abdomen sans prép: Normal	10	20	10		20	
B. 70 ans	Lombalgie aigüe	Glifanan 6c. Lasilix 1c. ts les 2j. Kaléorid 1c. ts les 2j. Mogadon 1c.	urée Sg 0,45 g/l		20	30	10	1500	130	1500
G. 58 ans	Crise Bravais Jacksonienne gauche H.T.A. Diabète Obésité	Zyloric 1c.	urée Sg 0,45 g/l		< 10	20	20	2100	40	2000
L. 51 ans	Amaigrissement Anémie	Equanil 1C. Bactrim 4c.	urée Sg 0,55 g/l		10	10	50	1600	80	2000
G. 60 ans	Phlébite	Dogmatil 20 x 2 Tromexane 3/4c.	urée Sg 0,20 g/l	Abdomen sans prép: Normal	10	10	20	600	170	1000

* Bismuth Blaise

UNILABO
92, rue Baudin
92307 LEVALLOIS

TABLEAU 3

Produit C : Sous-Nitrate léger de Bismuth * à la dose de 15 g/j. de Bismuth pendant 5 jours. Micronisé

Nom et Age	Affections Traitées	Médicaments Associés	Fonction Rénale	Tube Digestif	Prélèvements					
					Sang avant trait. µg/l	Sang après trait. µg/l	Urines et Diurèses avant trait. µg/l	Urines et Diurèses avant trait. ml	Urines et Diurèses après trait. µg/l	Urines et Diurèses après trait. ml
K. 34 ans	Ulcère duodénal Syndrôme de Burnett H.T.A.	Prantal 3c Totapen 1,5g. Oxyferriscorbone 1IM Lipavion 500 3gel.	Urée Sg 0,40 g/l Créatininémie 80mg/l	Abdomen sans prép. NI TGD déformation du bulbe du 2e duodénum Fibroscopie ulcère bulbe	15	15	10		400	200
T					20	50	10		300	
K.					25	35	10		250	
K. 30 ans	Tuberculose pulmonaire Bilharziose urinaire				40	85	< 10		260	1250
I. 67 ans	Pneumopathie D.	Bissolvon 6c. Totapen 3g. Genta 160mg. Carena 2 suppo	urée Sg 0,35 g/l		< 10	20	20		160	
M. 23 ans	Purpura rhumatoïde	Cortancyl 6c.	urée Sg 0,40 g/l		< 10	50	< 10	500	290	500
H. 53 ans	Dermo-épidermite impétiginée jambe droite	Calciparine o,5x2	urée Sg 0,10 g/l		< 10	20	10		40	
C. 38 ans	Céphalées post-traumatiques H T.A. intermittente Syphilis sérologique Infection urinaire à Trichomonas Eczéma du visage	Nibiol 6c. Flagyl 8c. Polaramine retard 2c. Bipeni 1 M	urée Sg 0,15 g/l Créatininémie 11 mg/l urée urinaire 8,5 g/l (1200 ml)		< 10	10	< 10	1500	80	1500
H. 56 ans	Ethylisme Ulcère prépylorique	Prantal 3c. Oxyferriscorbone 1 IM Mogadon 1c.	urée Sg 0,20 g/l	TGD : normal Fibroscopie : ulcère prépylorique.	55	70	10	2000	50	

* Bismufilm

RIOM LABORATOIRES

63 RIOM

TABLEAU 4

Produit D : Sous-NITRATE lourd de Bismuth + Gomme * à la dose de12g / J. de Bi pendant 5 jours Non Micronisé

Nom et Age	Affections traitées	Médicaments Associés	Fonction Rénale	Tube Digestif	Prélèvements					
					Sang		Urines et Diurèses			
					avant trait. µg/l	après trait. µg/l	avant trait. µg/l	ml	après trait. µg/l	ml
R. 30 ans	Epigastralgies Problèmes psychiques	Anafranil 1 amp. Polyvitamines 1 amp. Seresta 50 x 3	Urée Sg 0,45 g/l	TGD et Fibroscopie normaux	20	30	10	550	100	1400
L. 51 ans	Infection du gros orteil droit pré-D.T.	Bactrim 4c. Equanil 1c.	urée Sg 0,55 g/l		15	40	80	1600	150	1600
G. 47 ans	Scorbut Paralysie Récurren- (1) telle non étiquettée	Mogadon 1c. Acide Ascorbique 500 6 c.	urée Sg 0,30 g/l créatininémie 8mg/l		15	50	70	500	230	1050
R. 31 ans	Hémoptysies répétées Anémie	Dicynone 1 amp.	urée Sg 0,30 g/l	Abdomen sans prép. normal	20	30	< 10	1500	420	1000
M. 58 ans	Epistaxis H.T.A. Eczéma Séborrhéique	Lasilix 1c. tous les 2j. Valium 10 1c. Kaléorid 2 c. ts les 2 j. Tétracycline 1,5g	urée Sg 0,50 g/l créatininémie 9mg/l	Abdomen sans prép. : normal	40	40	30	⩾ 2300	120	⩾ 2500
C. 45 ans	Sciatalgie D.	Glifanan 3c. Valium 3c. (2) Dogmatil 100 mgIM Dogmatil 50 mg per os	urée Sg 0,15 g/l	T.G.D. normal	< 10	60	20		185	

(1) Paralysie Récurrentielle
(2) Valium 5 - 3 c.

* Karaya - Bismuth

LABORATOIRE DELALANDE
16, rue Henri Régnault
92402 COURBEVOIE

TABLEAU 5

Produit E : Sous-Nitrate léger de Bismuth * à la dose de 15 g/j. de Bi pendant 5 jours — Non Micronisé

Nom et age	Affections Traitées	Médicaments Associés	Fonction Rénale	Tube Digestif	Prélèvements					
					Sang avant trait. µg/l	Sang après trait. µg/l	Urines et Diurèses avant trait. µg/l	Urines et Diurèses avant trait. ml	Urines et Diurèses après trait. µg/l	Urines et Diurèses après trait. ml
I. 49 ans	Ulcère bulbaire	Oxyferriscorbone(1) 1 amp. Prantal 3 comp.	urée Sg 0,35 g/l	TGD ulcère bulbaire	< 10	30	<10		230	
L. 40 ans	Ethyl Syndrôme de la Lingula	Totapen 4g.	urée Sg 0,20 g/l		< 10	15	<10		60	
F. 64 ans	Epididymite banale Bronchite chronique	Bactrim 3c(2) Aspirine 1,5 g Mogadon 1c.	urée Sg 0,35 g/l		< 10	15	<10		60	
L. 81 ans	Grabattaire Arthrose des genoux et des hanches	Mogadon 1c. Iskedyl 30g x 3 Glifanan 2c. Polyvitamines 3 amp. TAO 2c.	urée Sg 0,25 g/l	Abdomen sans prép. : normal	< 10	< 10	15	2500	135	500
N. 41 ans	Rétrécissement mitral post R.A.A. Syndrôme dépressif	Lasilix : 1/2c. 3J/sem. Kaléorid 1c. Dogmatil 200 3c. TAO 6c.	urée Sg 0,30 g/l		25	30	<10		120	
M. 31 ans	Alcoolisme Dépression T.S.	Anafranil 25 x 2 Valium 10 x 2	urée Sg 0,25 g/l		< 10	10	15		100	

(1) Oxyferriscorbone
(2) Bactrim 3 c.

* Bismulogeais MEPROBAMATE

LABORATOIRE Jacques LOGEAIS
71, Avenue de Clamart
92 ISSY les MOULINEAUX

TABLEAU 6 : RECAPITULATIF

Bismuth dans le sang total et les urines avant et après administration de différents sels de Bismuth

Produits Administrés	Bismuth Sang total µg/l		Bismuth Urines µg/l	
	Avant trait.	Après trait.	Avant trait	Après trait
PRODUIT A :	20	50	10	80
	5	10	10	20
PHOSPHATE DE BISMUTH	20	70	70	100
	10	30	10	460
Gel Colloïdal	10	30	30	80
	10	30	10	90
* N · 11	5	10	20	40
	10	20	30	40
	10	20	10	80
	40	50	70	120
	10	60	20	70
PRODUIT B :	30	40	40	80
	20	40	40	60
POLYSILICATE ALCALIN	20	50	5	70
	20	50	40	300
de BISMUTH Micronisé	5	10	20	50
	10	20	10	20
* N : 10	20	30	10	130
	5	20	20	40
	10	10	50	80
	10	10	20	170
PRODUIT C :	15	15	10	400
	20	50	10	300
SOUS-NITRATE LEGER	25	35	10	250
	40	85	5	260
de BISMUTH Micronisé	5	20	20	160
	5	50	5	290
* N : 9	5	20	10	40
	5	5	5	80
	55	70	10	50
PRODUIT : D	20	30	10	100
	15	40	80	150
SOUS-NITRATE LOURD	15	50	70	230
	20	30	5	420
de BISMUTH + Gomme	40	40	30	120
	5	60	20	185
* N · 6				
PRODUIT : E	5	30	5	230
	5	15	5	60
SOUS-NITRATE LEGER	5	15	5	60
	5	5	15	135
de BISMUTH + Gomme	25	30	5	120
	5	5	15	100
* N : 6				

* N · Nombre de témoins

TABLEAU 7

Dosage de Bismuth dans le sang total et les urines avant et après administration des différents sels de Bismuth

Résultats Statistiques

		PRODUIT A : PHOSPHATE DE BISMUTH Gel Colloïdal	PRODUIT B : POLYSILICATE ALCALIN Micronisé	PRODUIT C : SOUS NITRATE LEGER de BISMUTH Micronisé	PRODUIT D : SOUS-NITRATE LOURD de BISMUTH + Gomme	PRODUIT E : SOUS-NITRATE LEGER de BISMUTH + Gomme
Nombre de Sujets		11	10	9	6	6
SANG µ g/l	Avant traitement	13 ± 10	15 ± 8	18 ± 18	19 ± 12	8 ± 8
	Après traitement	33 ± 21	28 ± 15	36 ± 21	42 ± 12	17 ± 11
	Seuil de Signification	* *	*	*	* *	*
URINES µ g/l	Avant traitement	26 ± 23	26 ± 16	9 ± 6	36 ± 32	8 ± 5
	Après traitement	107 ± 81	100 ± 83	203 ± 127	201 ± 117	118 ± 63
	Seuil de Signification	*	*	* * *	* *	* *

* Seuil de Signification $<$ 5 %

* * " " $<$ 1 %

* * * " " $<$ 0,01 %

III - COMMENTAIRES

A - Avant traitement

Il existe du bismuth dans les liquides biologiques. Deux explications sont possibles :

- il est apporté en quantité infinitésimale par l'alimentation standard : viande, végétaux, eau de boisson.

Des dosages effectués dans l'eau du Rhin et ses affluents (3) ont montré des taux de 30 à 150 µg/l, avec un taux moyen de 70 µ g/l.

- Un apport médicamenteux oublié par le malade à l'occasion de troubles digestifs passagers. Le bismuth entre en effet dans la composition de nombreuses poudres digestives. De plus, ce métal n'est éliminé que très lentement ce que nous reverrons dans les travaux de LECHAT et avec l'étude des encéphalopathies myocloniques au bismuth.

La constance des taux retrouvés avant le traitement chez les 4 sujets n'appuie cependant pas cette dernière hypothèse.

B - Après traitement

Nous dégagerons 4 remarques :

- les taux sanguins et urinaires sont toujours plus élevés qu'avant traitement. Les sels de bismuth que nous avons administrés ont donc été partiellement absorbés par voie digestive et éliminés par les urines.

- Il existe une grande variabilité d'un sujet à l'autre. Elle est importante pour les taux sanguins et plus encore pour les taux urinaires. Aucune relation ne semble pouvoir être

faite entre le type d'affection présenté par les différents malades et l'importance de l'absorption.

- La nature du sel n'influence pas l'absorption. Les taux moyens sanguins et urinaires après étude statistique sont comparables avec les différents sels utilisés :

- phosphate
- polysilicate alcalin
- sous-nitrate léger ou lourd.

- La granolométrie ne semble pas jouer un rôle fondamental. En particulier l'absorption ne paraît pas plus importante avec les sels micronisés. Avec les produits A,B, et C qui sont micronisés, les taux moyens sanguins et urinaires après traitement sont tout à fait comparables à ceux obtenus après administration des produits D et E.

3ème Partie:

Etude des principaux travaux publiés sur l'absorption du bismuth.

I ETUDE DES PRINCIPAUX TRAVAUX PUBLIES SUR L'ABSORPTION DU BISMUTH

Dans la littérature, nous avons retrouvé des dosages du bismuth chez l'animal lors de travaux expérimentaux, et, chez l'homme, lors d'atteintes neurologiques ou sanguines attribuées aux sels de bismuth.

Chez l'animal, de nombreux travaux portent sur la toxicité du bismuth par voie parentérale :

- travaux de R. FABRE et M. PICON en 1928 et 1929
- travaux de R. FABRE et A. OKAC en 1937
- étude de la pharmacologie du triméthyl bismuth par T. SOLLMAN et J. SEIFTNER en 1939.

Ces derniers étudièrent également la toxicité du triméthyl bismuth par voie orale chez l'animal et par inhalation chez l'homme et chez l'animal.

L'absorption par voie digestive du bismuth a été étudiée chez l'animal par :

- P. LECHAT et Coll. en 1968
- R. HALL et T. FABER en 1972.

A - Travaux de R. FABRE et M. PICON (8)

Les premiers travaux particulièrement intéressants que nous avons relevés ont été effectués par R. FABRE et M. PICON en 1928. Ils ont été justifiés par l'introduction en thérapeutique, peu avant cette période, de nombreux sels de bismuth, en particulier des composés solubles dans l'huile.

R. FABRE et M. PICON administrèrent par voie intra-musculaire et par voie intra-veineuse des doses plus ou moins importantes de camphocarbonate de bismuth au lapin et au chien et étudièrent les concentrations de bismuth dans les différents organes, après des durées d'administration variables. Ils utilisèrent des techniques de dosage électrolytiques et confirmèrent les résultats par des techniques calorimétriques.

a) Techniques électrolytiques

Pour les doses importantes de plusieurs milligrammes, ils utilisèrent la technique de A. HOLLARD et L. BERTIAUX (13) qui consiste en une électrolyse des solutions sulfuriques de pyrophosphate de bismuth sous une intensité de 0,1 Ampère, opération effectuée à froid et en 24 heures.

Pour des doses de l'ordre de quelques milligrammes, ils utilisèrent 2 techniques :

- le procédé de E. SCHOCH et D. BROWN (24) électrolyse en solutions chlorhydriques en présence d'agents réducteurs tels que le chlorhydrate d'hydroxylamine dans des conditions déterminées.

- la technique d'électrolyse de PREGL (22) électrolyse du bismuth sous forme de chlorure dans des solutions d'acide chlorhydrique et dans des conditions précises.

Cette technique donnait des pourcentages d'erreur compris entre 3,8 et 8 % pour des doses de 21 à 58 mg de bismuth.

Pour les doses inférieures au milligramme, la méthode employée fut celle de E. BAYLE et L. AMY (2) électrolyse d'un mélange de sels métalliques qui permet un dosage successif de chaque sel en employant une différence de potentiel supérieure à la différence de potentiel de chaque sel.

La précision de cette technique est d'environ 1 pour cent.

b) Techniques calorimétriques

La méthode calorimétrique de LEGER - AUBRY modifiée par E. LAPORTE (16) utilisant la solubilité de l'iodobismuthate de quinine dans l'acétone donnant une liqueur orangée dont on mesure l'absorption. Elle donne une précision à 3 % près pour des doses de l'ordre de 0,1 milligramme.

La méthode de A. LABAT et G. PERY (15) étude néphélémétrique des teintes brunes obtenues par action du chlorure stanneux sur des solutions de sels de bismuth (limite de sensibilité 0,01 mg).

RESULTATS

1 - Injection intra-musculaire de solution huileuse de camphocarbonate de bismuth au lapin et au chien

a) Lapin de 2,780 kg ayant reçu 5 injections intra-musculaires de solution huileuse de camphocarbonate de bismuth à 100 mg de bismuth par injection à raison d'une injection tous les 2 jours, soit un total de 500 mg de bismuth. L'animal meurt 3 jours après la dernière injection, ayant perdu 27,1 % de son poids. (poids final : 2,025 kg).

Quantité de bismuth retrouvée dans les organes prélevés :

organes	poids de l'organe en grammes	bismuth en milligrammes
Foie	91	5,38
Reins	18	2,78
Coeur	11	0,86
Poumons	15	0,19
Estomac	41	0,14
Cerveau	10	0,09
Vessie (vide)	4,35	0,08
Rate	0,65	0,04
Surrénales	0,55	0,03
Dents	0,45	0,02

b) Lapin de 3,390 kg ayant reçu 12 injections intra-musculaires de solution huileuse de camphocarbonate de bismuth à 50 mg de bismuth, à raison d'une injection tous les 2 jours, soit un total de 600 mg de bismuth. L'animal meurt 2 jours après la dernière injection. Poids final de l'animal : 2,120 kg, soit une perte de 37,3 % de son poids.

Quantité de bismuth retrouvée dans les organes prélevés :

organes	poids de l'organe en grammes	bismuth en milligrammes
Foie	90	4,07
Reins	26	0,82
Poumons	22	0,36
Vessie	3	0,07
Cerveau	8	0,06
Poils	10	0,19
Coeur	20	0,13

Muscles injectés	70	112,30
Muscles non injectés	70	0,09
Dents	2,60	0,04
Glandes salivaires	0,80	0,04
Bile	3	0,09

c) Chien de 8,650 kg ayant reçu 27 injections intra-musculaires de camphocarbonate de bismuth à 50 mg de bismuth, à raison d'une injection tous les 2 ou 3 jours, soit un total de 1 350 mg de bismuth. Décès de l'animal 2 mois après le début de l'expérience, le lendemain de la dernière injection. Son poids final est de 5,170 kg, soit une perte de 39,5 % de son poids.

Quantité de bismuth retrouvée dans les organes prélevés :

organes	poids de l'organe en grammes	bismuth en milligrammes
Foie	220	6,65
Reins	52	2,15
Poumons	140	1,44
Vessie (+ urines)	35	0,35
Cerveau	77	0,18
Poils côté droit	7	0,21
Poils côté gauche	16	0,55
Coeur	80	0,87
Muscles injectés	150	164,50
Muscles non injectés	80	0,35
Dents	4	0,15
Glandes salivaires	6	0,18
Sang	20	0,10

d) Un chien de 5,550 kg, ayant reçu 2 injections intra-musculaires de solutions huileuses de camphocarbonate de bismuth à 100 mg de bismuth par injection, à raison d'une injection par jour,

soit un total de 200 mg de bismuth. L'animal meurt 8 jours après la 2me injection. Son poids est alors de 4,125kg, soit une perte de 25,8 % de son poids.

Quantité de bismuth retrouvée dans les organes prélevés :

organes	poids de l'organe en grammes	bismuth en milligrammes
Muscles injectés	50	21,34
Poils	8	0,16
Cerveau	65	0,15
Foie	105	2,27
Reins	45	4,60

FABRE et PICON conclurent ce type d'expérience en remarquant que le foie est l'organe qui contient le plus de bismuth, que le sang en contient une proportion notable et que les phanères constituent une voie d'élimination remarquable.

2 - Ils firent ensuite des injections intra-veineuses de solution huileuse de camphocarbonate de bismuth au lapin

Injection par la veine de l'oreille

a) Lapin de 2,745 kg ayant reçu 4 injections intra-veineuses de solution huileuse de camphocarbonate de bismuth à 5 mg de bismuth par injection, à raison d'une injection tous les jours. Dose totale : 20 mg de bismuth. L'animal meurt une heure après la dernière injection. Son poids final est de 2,410 kg, soit une perte de 12,2 % de son poids.

Quantité de bismuth retrouvée dans les organes prélevés :

organes	poids de l'organe en grammes	bismuth en milligrammes
Foie	84	0,38
Reins	20	0,76
Poumons	17	15,20
Cerveau	8	0,07
Sang	27	0,09
Poils	18	0,16

b) Lapin ayant reçu 2 injections intra-veineuses de solution huileuse de camphocarbonate de bismuth à 5 mg par injection, soit 10 mg au total. L'animal décède 1 heure après la 2me injection. Le poids de l'animal et des organes ne sont pas précisés.

Il est retrouvé :

organes	bismuth en milligrammes
Foie	0,15
Reins	0,25
Poumons	2,70
Cerveau	0,07

Injection par la veine mésentérique

Un animal opéré reçoit dans la veine mésentérique une injection huileuse de camphocarbonate de bismuth correspondant à 10 mg de bismuth. Il est sacrifié une heure après.

Il est retrouvé à l'autopsie :

organes	poids de l'organe en grammes	bismuth en milligrammes
Foie	77	8,96
Poumons	17	0,03
Coeur	8	0,18

FABRE et PICON conclurent cette série d'expériences par les remarques suivantes :

"Quelque soit le mode d'administration : injection intra-musculaire ou injection intra-veineuse, le bismuth introduit dans l'organisme sous la forme de solution huileuse de camphocarbonate de bismuth se fixe donc en quantité importante dans le foie et les reins. Le cerveau, même après un traitement prolongé n'en retient qu'une infime partie. Dans le sang, qui conduit le bismuth aux organes, on en retrouve une notable proportion".

Ils remarquèrent également que la sécrétion salivaire et les phanères jouaient un rôle remarquable dans l'élimination du bismuth.

En 1929 R. FABRE et M. PICON (9) poursuivaient leur contribution à l'étude toxicologique du bismuth en étudiant la répartition dans l'organisme de ce métal après injection de solutions aqueuses de divers composés bismuthiques.

Ils utilisèrent des solutions de citrate de bismuth ammoniacal et de cacodylate de bismuth.

1 - Etude de la répartition du bismuth dans l'organisme après administration de citrate de bismuth ammoniacal en solution aqueuse.

a) Lapin de 3,125 kg ayant reçu 18 injections de solution aqueuse de citrate de bismuth dans la veine de l'oreille (5 mg de bismuth par injection, soit un total de 90 mg). L'animal meurt le jour de la dernière injection. Il pesait 2,195 kg, soit une perte de 29,7 % de son poids.

Quantité de bismuth retrouvée dans les organes prélevés :

organes	poids de l'organe en grammes	bismuth en milligrames
Foie	90	1,35
Reins	26	1,90
Poils	6	0,11
Coeur	10	0,10
Muscles	80	0,09
Glandes salivaires	1,02	indosable
Dents	1,10	indo able

b) Lapin de 2,290 kg ayant reçu 11 injections de solution aqueuse de citrate de bismuth ammoniacal dans la veine de l'oreille (12,5 mg de bismuth par injection, soit un total de 137 mg). L'animal meurt 2 jours après la dernière injection. Son poids était

alors de 1,595 kg, soit une perte de 29,1 % de son poids.

Quantité de bismuth retrouvée dans les organes prélevés :

organes	poids de l'organe en grammes	bismuth en milligrammes
Foie	60	4,02
Reins	17	4,14
Poumons	12	0,09
Cerveau	8	0,04
Poils	98	0,14
Muscles	37	0,13
Sang	3 cm3	0,02
Dents	1,20	indosable

c) Lapin de 3,500 kg ayant reçu 34 injections de ce même composé, à raison de 5 mg de bismuth par injection, puis 19 injections contenant 12,5 mg de bismuth, soit au total 407 mg de bismuth. L'animal est alors sacrifié.

Quantité de bismuth retrouvée dans les organes prélevés :

organes	poids de l'organe en grammes	bismuth en milligrammes
Foie	96	1,82
Reins	34	8,64
Poumons	16	0,02
Cerveau	9	0,02
Poils	10	0,06
Muscles	33	0,05
Sang	80	0,02
Dents	3,10	indosable

d) Lapin de 2,590 kg ayant reçu 3 injections de ce même composé à raison de 25 mg par injection, soit un total de 75 mg de bismuth. Il meurt après la dernière injection. Son poids était alors de 2,200 kg soit une perte de 15,3 %.

Quantité de bismuth retrouvée dans les organes :

organes	poids de l'organe en grammes	bismuth en milligrammes
Foie	95	5,37
Reins	20	2,68
Poumons	16	0,09
Sang	6 cm3	0,08
Cerveau	8	0,02

2 - Etude de la répartition du bismuth dans l'organisme après administration de cacodylate de bismuth en solution aqueuse

a) Lapin de 2,300 kg ayant reçu 35 injections de solution aqueuse de cacodylate de bismuth dans la veine de l'oreille, à raison de 5 mg par injection, soit un total de 175 mg. Le lapin est alors sacrifié. Son poids avait augmenté de 300 g.

Quantité de bismuth retrouvée dans les organes :

organes	poids de l'organe en grammes	bismuth en milligrammes
Foie	85	0,95
Reins	17	0,71
Poumons	12	0,16
Cerveau	8,50	0,11
Poils	4	0,16
Muscles	62	0,13
Sang	12	0,07
Dents	2,50	indosable

b) Lapin de 3,630 kg ayant reçu 53 injections de ce même sel. Au cours de l'expérience, bien que l'animal ait reçu 407 mg de bismuth, son poids a augmenté de 500 g.

Quantité de bismuth retrouvée dans les organes prélevés :

organes	poids de l'organe en grammes	bismuth en milligrammes
Foie	110	4,47
Reins	19	1,47
Poumons	15	0,05
Cerveau	9	0,06
Poils	15	0,17
Muscles	55	0,08
Sang	75	indosable
Dents	1,50	indosable

c) Lapin ayant reçu 9 injections de ce même composé. Cet animal n'a pas supporté le traitement au cacodylate de bismuth puisqu'il meurt après la 9me injection, après avoir reçu un total de 112 mg.

Quantité de bismuth retrouvée dans les organes prélevés :

organes	poids de l'organe en grammes	bismuth en milligrammes
Foie	92	1,4
Reins	18	2,8

FABRE et PICON concluèrent cette double série d'expériences en remarquant que le foie retient une proportion de bismuth plus élevée que le rein. Cet organe est plus altéré par le citrate de bismuth ammoniacal que par le cacodylate de bismuth. Là encore, la

fixation par les phanères est appréciable ; en cas d'expérience de longue durée la fixation par le cerveau est très faible.

B - Travaux de R. FABRE et A. OKAC (10)

En 1937, R. FABRE et A. OKAC poursuivirent la série de travaux commencée par R. FABRE et M. PICON, sous le titre "Contribution à l'étude de la toxicologie du bismuth".

Ils étudièrent plus particulièrement la teneur de divers petits organes et la répartition erythroplasmatique du métal chez les animaux recevant des doses élevées de préparations bismuthiques courantes :

Technique utilisée

Ils utilisèrent une technique calorimétrique. Les produits biologiques sont, au préalable, minéralisés par la méthode de destruction nitro-sulfo-perchlorique de KAHANE (14). Après diverses manipulations, indispensables à l'élimination des impuretés, l'adjonction de cyclohexanone puis la comparaison de la teinte obtenue à une gamme étalon permet, pour des quantités de bismuth inférieures à 0,250 mg, une erreur inférieure à 5 %.

Lorsque la teneur en bismuth est supérieure à 0,250 mg, ils utilisèrent la méthode d'extraction par l'acétate d'éthyle. Les solutions sont reprises après différentes manipulations par du cyclohexanone et dosées par spectrophotométrie à l'appareil de JOBIN et YVON en utilisant des courbes établies spécialement. La précision obtenue est analogue à la méthode précédente.

Résultats expérimentaux.

5 lapins reçurent à hautes doses des préparations employées alors dans le traitement de la syphilis humaine, c'est-à-dire :

- suspension huileuse d'iodobismuthate de quinine (quimby *)

- solution huileuse de carboxyéthyl-méthyl-monoate basique de bismuth (bivatol *)

- solution huileuse de camphocarbonate de bismuth (oléo-bismuth *)

- solution d'iodobismuthate de quinine solubilisé (quimby soluble *)

R. FABRE et A. OKAC étudièrent les teneurs en bismuth du sang et des différents organes des lapins utilisés.

Leurs travaux confirmèrent, avec plus de précisions, les résultats retrouvés par FABRE et PICON précédemment.

- Le bismuth se rencontre en quantité élevée dans les reins et dans les intoxications lentes en quantités notables dans la bile, la rate et l'intestin.

- La fixation par le sang est importante et, lorsque l'intoxication est prolongée, le bismuth se fixe surtout dans les globules rouges, et plus particulièrement avec les solutions huileuses.

- A signaler, des concentrations nettement supérieures à celles du sang dans la peau, les glandes salivaires et lacrymales, les glandes génitales et la moëlle osseuse.

- Les tissus musculaires, muscles, coeur, langue, ont une teneur très faible. Il en est de même du cerveau.

- Enfin les préparations liposolubles de bismuth amènent une imprégnation plus rapide et plus profonde de l'organisme que les sels insolubles.

C - Travaux de T. SOLLMAN et J. SEIFTER (25)

En 1939 deux américains de l'Université de Cleveland (Ohio) Torald SOLLMANN et Joseph SEIFTER publièrent une étude intéressante sur la pharmacologie du triméthyl bismuth. En effet, dans certaines expériences consistant à faire inhaler du triméthyl bismuth chez l'animal, ils provoquèrent des encéphalopathies aigües curables, assez voisines de celles que l'on observe actuellement chez l'homme.

Nous rapporterons les expériences qui nous semblent les plus significatives.

Nous remarquerons tout d'abord que l'immersion du nerf pneumogastrique de grenouille dans une solution saturée de triméthyl bismuth (bi = 1 : 2000) ne produit aucun effet apparent : cela n'abaisse pas la réponse du nerf à la stimulation électrique, ne produit pas de contractions spontanées de muscle innervé et pas de tendance à la fatigue.

1 - Inhalation de triméthyl et triéthyl bismuth

a) Chez l'homme

L'inhalation accidentelle de petites bouffées de vapeur durant la synthèse des préparations provoque une sensation de brûlure et de démangeaison des yeux mais sans hypersécrétion. Les lèvres semblent bouffies.

Si l'exposition est quelque peu prolongée (!), une sensation de chaleur se développe, accompagnée de sueurs et suivie de maux de tête.

Si l'exposition est beaucoup plus prolongée (!!), il s'y ajoute une sensation de vertige. La guérison laisse un faible mal de tête, une légère douleur à la gorge, articulations et muscles douloureux et faiblesse pendant un jour ou deux. Ils retrouvèrent chez l'expérimentateur, dans les urines des 24 heures après l'expérience, 0,82 mg de bismuth. Un assistant pendant la même période

avait 0,38 mg de bismuth dans ses urines des 24 heures, mais sans symptômes.

b) Chez l'animal

Les résultats obtenus sont assez semblables chez le chien, le chat, le rat, et le pigeon.

Nous rapporterons les résultats obtenus chez le chien.

T. SOLLMANN et J. SEIFTER firent inhaler à des chiens des vapeurs contenant du triméthyl bismuth à des concentrations non précisées pendant des périodes de 10 à 20 minutes.

Pendant l'exposition, les animaux devenaient très excités, puis chancelants et enfin abattus. Ils présentaient également une ataxie, des larmes, un coryza, une salivation, des nausées et une grande inquiétude qui pouvait culminer en attaques convulsives. Entre les attaques, les animaux étaient dépressifs, et les nausées persistaient . Ils présentaient également des vomissements, une diarrhée, et une hypérémie cutanée.

En cas d'exposition plus intense, les animaux développaient un oedème aigu du poumon très important, entraînant la mort, environ 12 heures après.

Si l'exposition était plus modérée, T. SOLLMANN et J. SEIFTER purentobserver que se développait une encéphalopathie très grave. Elle s'aggravait les jours suivants après que les symptômes aigus aient disparus. Cette encépholopathie se caractérisait par l'apparition de tremblements, de troubles de l'orientation, anxiété et pouvait culminer en attaques convulsives périodiques. Les animaux atteignaient finalement le stade de l'état de mal épileptique qui ne pouvait être soulagé que par des doses narcotiques de

de barbituriques, et qui revenait avec une sévérité accrue dès que l'effet des narcotiques diminuait. Le tableau se compliquait de diarrhées sanglantes qui augmentaient progressivement.

Lorsque l'exposition restait modérée, les animaux guérissaient en quelques jours.

Lorsqu'elle était plus importante, l'état empirait et particulièrement l'encéphalopathie. L'autopsie de ces animaux montrait une entérite ulcéreuse particulièrement au niveau du colon, et une néphrite modérée. Le cerveau ne montrait pas de changement important macroscopique. Par contre, une étude microscopique du cerveau, de la moëlle et des voies nerveuses montrait une dégénérescence généralisée des cellules ganglionnaires, une modification des vaisseaux et une prolifération des cellules gliales.

2 · L'injection intra-veineuse de triméthyl bismuth

Une injection intra-veineuse de triméthyl bismuth à la dose de 3 mg/kg provoquait 10 à 30 minutes après l'injection, nausées, salivations, diarrhée, et un état dépressif. Nausée et dépression augmentaient et persistaient environ 2 heures. La vasodilation et la diarrhée persistaient les 2 jours suivants. Une deuxième injection à ce moment provoquait également oedème et congestion des paupières inférieures.

Un chien recevant 8,5mg /kg en doses réparties sur 5 jours présentait les mêmes symptômes et tout était redevenu normal 10 jours après la dernière injection.

Un autre animal recevant 10,5mg /kg en doses réparties sur 7 jours présentait encore des troubles 15 jours après la dernière injection.

3 - Intoxication aigüe par administration orale

Les effets consistaient en grande partie en irritation locale des régions buccales, gastro-intestinales et respiratoires. De plus l'animal paraissait abattu.

Les petits animaux mouraient par asphyxie à la suite d'un oedème de la langue, du pharinx, du larynx et du poumon.

Les animaux plus gros mouraient d'un oedème aigu du poumon plusieurs heures après l'absorption de doses léthales.

Des doses plus faibles, 16 à 80 mg / kg de bismuth administrées en solution huileuse à des chiens par voie orale, produisaient des nausées si intenses que l'animal tremblait, une salivation importante et une dépression qui durait plusieurs heures.

L'autopsie des animaux ayant reçu une dose léthale révèlait une hyperémie importante de la région gastro-intestinale, un oedème aigu du poumon et une hyperémie importante des reins, du foie et de la rate.

4 - Pharmacologie du triméthyl bismuth

T. SOLLMANN et J. SEIFTER étudièrent tour à tour la toxicité de ce composé, la distribution dans l'organisme, et l'excrétion du bismuth après administration de ce composé.

Toxicité du triméthyl bismuth en mg / kg de bismuth

	Plus grande dose non mortelle	Plus petite dose léthale	Dose moyenne léthale
Voie intra-veineuse	10,5	9,5	10
Voie sous-cutanée	190	100	150
Voie orale	600	190	400
Voie respiratoire	c = 1 : 50 000 pendant 30 mn	c = 1 : 30 000 pendant 6 mn	c = 1 : 30 000 pendant 10 mn c = 1 : 50 000 pendant 45 mn

Il faut remarquer cependant :

- avec l'administration orale une bonne partie est généralement vomie.

- avec l'administration par voie respiratoire une proportion non connue est oxydée avant d'être inhalée.

Sur le mode de distribution et d'éxcrétion du triméthyl bismuth nous rapporterons les remarques finales faites par les auteurs à savoir :

- la concentration dans le rein tend à être plus basse que dans le foie ou la bile. Par exemple chez le chien après administration orale d'une dose léthale de 191 mg / kg de bismuth la concentration moyenne cette fois exprimée en triméthyl bismuth est :

Reins	100 mg / kg
Foie	306,8 mg / kg
Cerveau	7,6 mg / kg

- il n'y a pas de modification importante anatomique et physiologique du cerveau.

D-Travaux de P. LECHAT et Coll. (17)

L'absorption par voie digestive des sels de bismuth a été assez peu étudiée chez l'animal. Nous avons relevé, comme intéressants les travaux de P. LECHAT et Coll. en 1968 et ceux de R. HALL et T. FARBER en 1972.

P. LECHAT et Coll. ont étudié les effets de l'administration orale prolongée de sous-nitrate de bismuth associé ou non à des oses (saccharose, mannitol et sorbitol) chez le rat pendant 22 et 30 semaines, et chez le lapin pendant 15 et 48 semaines.

Ils étudièrent l'élimination urinaire du bismuth au cours de leurs essais, la teneur en bismuth du foie et des reins, et examinèrent en microscopie les organes des animaux.

Le bismuth a été dosé par polarographie suivant la technique décrite par FAUCHERRE et SOUCHAY (11) en 1949 à l'aide d'un polarographe radiometer type PO 3 qui donne une sensibilité minimale de 0,2" mg de bismuth par millilitre à 2 % près.

Nous rapporterons les résultats qui nous semblent les plus significatifs.

1 - Effets de l'administration de 3 associations : sous-nitrate de bismuth + saccharose, sous-nitrate de bismuth + mannitol et sous-nitrate de bismuth + sorbitol.

a) Chez le rat

Les animaux reçurent chaque jour pendant 22 semaines, à raison de 5 jours par semaine, les différentes associations correspondant à 100 mg par kg de sous-nitrate de bismuth, 400 mg par kg

de saccharose et 60 mg par kg de sorbitol et de mannitol.

L'élimination du bismuth dans les urines donnait des taux très variables de la 1re à la 22me semaine;

- pour l'association sous-nitrate de bismuth saccharose : traces à 11 µ g/ 100 ml.

- pour l'association sous-nitrate de bismuth + mannitol : traces à 44 µ g/ 100 ml.

- pour l'association sous-nitrate de bismuth + sorbitol : 2 à 35 µ g/ 100 ml.

L'élimination urinaire était plus constamment élevée avec ces 2 dernières associations.

Il n'y avait pas d'augmentation nette de l'élimination entre la 1re et la 22me semaine.

Il existait encore une élimination du bismuth à la 34me semaine à des taux compris entre 1 et 4 µ g / 100 ml.

Les reins des animaux sacrifiés après 22 semaines de traitement contenaient du bismuth à des taux compris entre 5,5 et 38,5 µ g / g.

Pour les reins des animaux sacrifiés 4 semaines après l'arrêt d'un traitement de 22 semaines, les taux étaient compris entre 0 et 7 µ g / g.

L'étude microscopique des organes ne montrait pas de lésions spécifiques au niveau des poumons, du foie, et du rein. Il n'existait pas en particulier de granulations toxiques au niveau des reins.

b) Chez le lapin

Plusieurs lots d'animaux reçurent les mêmes associations que les rats aux mêmes doses c'est-à-dire 100 mg par kg de sous-nitrate de bismuth, 400 mg par kg de saccharose et 60 mg par kg de mannitol et de sorbitol. Un lot de lapins reçut ce traitement 5 jours par semaine pendant 15 semaines. Un autre lot 5 jours par semaine pendant 48 semaines.

L'élimination du bismuth urinaire donnait des taux très variables de la 1re à la 52me semaine.

- pour l'association sous-nitrate de bismuth + saccharose : traces à 60 μg/100 ml.

- pour l'association sous-nitrate de bismuth + mannitol : traces à 160 μg / 100 ml.

- pour l'association sous-nitrate de bismuth + sorbitol : 4 à 80 μg / 100 ml.

Il n'y avait pas de différence significatives pour les 3 associations.

Les taux moyens de bismuth en μg par g étaient :

- Lapin sacrifié 4 semaines après l'arrêt d'un traitement de 15 semaines :

	Foie	Reins
Sous-nitrate de bismuth + mannitol	10,5	12
Sous-nitrate de bismuth + sorbitol	25	30

- Lapin sacrifié 4 semaines après l'arrêt d'un traitement de 48 semaines :

	Foie	Reins
Sous-nitrate de bismuth + saccharose	3,7	1,6
Sous-nitrate de bismuth + mannitol	2	
Sous-nitrate de bismuth + sorbitol	7,5	3,2

L'étude microscopique des organes ne montrait pas, là non plus de lésions spécifiques.

2 - Effets comparés de l'administration de sous-nitrate de bismuth seul ou associé à l'un des 3 oses : saccharose, mannitol et sorbitol.

Des lots de 24 rats (12 femelles et 12 mâles) reçurent chaque jour 5 jours par semaine pendant 24 semaines soit 100 mg par kg de sous-nitrate de bismuth, soit 100 mg par kg de sous-nitrate de bismuth associé à 100 mg par kg de l'un des oses. 5 animaux de chaque lot furent tués après 24 semaines de traitement. Les survivants furent gardés en observation 12 semaines avant d'être sacrifiés à leur tour.

Les résultats retrouvés par LECHAT et Coll. furent les suivants :

- Teneur en bismuth (μg pour 100 ml) des urines des rats mâles / :

Semaines	Sous-nitrate de Bi	Sous-nitrate de Bi + Sacchorose	Sous-nitrate de Bi + Mannitol	Sous-nitrate de Bi + Sorbitol
1	26,3	16,5	11,8	14
2	13	11,5	15,5	17,6
3	33,7	23,5	20,8	30
5	62	101,4	64,3	49,4
6	21,9	22,5	37,2	35,7
7	35,5	40,4	27,8	39,7
8	98,6	46,6	44,3	30,9
10	169	29	34,2	45,5
13	58,8	36,2	48	47,3
16	91	85	181	41,3
19	128,6	32,2	59,5	55,5
22	76	125	75,3	35,7
24	119	181	21	95
29	55	55,5	9,7	40
32	23	50	10	20
36	traces	traces	0	0

- Teneur en bismuth (μg pour 100 ml) des urines des rats femelles :

Semaines	Sous-nitrate de Bi	Sous-nitrate de Bi + Sacchorose	Sous-nitrate de Bi + Mannitol	Sous-nitrate de Bi + Sorbitol
1	7,3	11,3	7,1	14,9
2	10	9,5	4	8,9
3	35,8	32	26	36
4	46,4	62,3	37	27
5	51,7	41	48,2	55,7
6	21	23,3	51,4	20,6
7	15,6	76,3	14,5	11,2
8	35,4	56	26	11,7
13	13,6	42,6	24,5	92
16,	9,5	33,3	25	100
19	20,8	33,8	101	73,4
22	26,6	29,4	29,3	119,5
24	31,5	29	148	94
29	11,1	17,5	68	8,6
32	0	0	traces	traces
36	0	0	0	0

La teneur en bismuth en μg par g des reins de rat était :

- à l'arrêt du traitement de 24 semaines : traces à 10,6.

- 12 semaines après l'arrêt du traitement : toujours nul.

Chez les femelles, la quantité de bismuth retrouvée dans l'urine était plus forte après administration de l'association sous-nitrate de bismuth et sorbitol qu'après administration des 2 autres associations et surtout de sous-nitrate de bismuth seul.

Chez les mâles, l'élimination la plus élevée était notée dans les lots traités par le sous-nitrate de bismuth seul ou associé au saccharose.

L'étude microscopique des reins et des foies examinés ne montrait pas d'inclusions caractéristiques de l'intoxication bismuthique ni de lésions de fibreuse ou de dégénérescence.

E - Travaux de J. HALL et TH. FARBER

Robert J. HALL et Théodore FARBER (12) ont pratiqué des dosages du bismuth urinaire chez le chien. La dose administrée par voie orale a été de 107,6 mg de bismuth par kg et par jour pendant 14 jours sous forme de sous-carbonate.

La mesure a été effectuée par spectrométrie d'absorption atomique.

Les taux retrouvés ont été de 2 et 3 mg / l de bismuth dans les urines et de 8 mg /kg dans le rein.

Avec des sels solubles de citrate de bismuth ammoniacal ces taux s'élevaient à 4 et 5 mg / l dans les urines et 50 mg / kg dans le rein.

Conclusion :

Il faut noter que dans les 2 groupes d'expériences :

- les posologies étaient 2 à 3 fois plus faibles que celles utilisées en thérapeutique humaine.

- Les taux urinaires retrouvés chez le rat étaient par contre, nettement supérieurs à ceux que nous avons retrouvés lors de nos dosages mais ils correspondaient à une administration de longue durée : 24 semaines.

- Les dosages effectués au bout de 1, 2 et 3 semaines révèlaient des taux de 10 à 30 µg pour 100 ml et ces taux étaient très variables d'un animal à l'autre dans une même espèce.

II - Etude chez l'homme

En 1967 PALIARD (21) signalait un taux urinaire de bismuth de 1523 µ g/ l chez un homme de 25 ans ayant fait 20 jours auparavant un accident grave de méthémoglobinémie toxique par sous-nitrate de bismuth.

Plus récemment des dosages ont été effectués dans les cas d'encéphalopathies myocloniques aigües et réversibles attribuées au bismuth.

A - Etude clinique des encéphalopathies myocloniques aigües et réversibles attribuées aux sels insolubles de bismuth.

Les premiers cas ont été décrits semble-t-il en 1974. Depuis les publications ont été nombreuses. Ces encéphalopathies se définissent par un certain nombre de caractèresétiologiques, cliniques, biologiques et évolutifs qui en affirment l'entité.

Terrain

Il s'agit le plus souvent de femmes dont l'âge est variable allant de 30 à 70 ans, présentant une structure neuropsychique fragile de type névropathe.

Elles sont traitées de façon permanente par des sels de bismuth depuis 2 mois à plusieurs années presque toujours du sous-nitrate lourd ou léger à des doses quotidiennes de 5 à 15 g / jour.

Elles présentent souvent une colopathie chronique, souvent un mégacolon et toujours une constipation.

Description clinique

Cette encéphalopathie évolue en 3 phrases :

- l'installation xeinsidieuse
- l'encéphalopathie aigüe
- l'évolution en règle vers la guérison sans séquelles.

1- L'installation de l'encéphalopathie

Elle est généralement progressive. Elle dure de 2 à 4 semaines. Elle se caractérise par :

- des signes généraux :

  - une asthénie de plus en plus importante

  - une aboulie

  - des céphalées souvent tenaces

- des troubles psychiques :

  - une diminution de l'attention

  - un ralentissement idéique

  - des réactions affectives non spécifiques pouvant faire évoquer une atteinte psychiatrique

  - un état dépressif

- puis apparaissent des troubles neurologiques :

  - un déséquilibre à la marche

  - des épisodes de tremblement

  - des mouvements anormaux entraînant une maladresse gestuelle

  - une dysarthrie.

2- L'aggravation brusque et spectaculaire en 24 à 48 heures des troubles neuropsychiques aboutit à l'encéphalopathie aigüe. Elle dure 2 semaines à 3 mois et se caractérise par :

- des troubles psychiques :

- un syndrôme confusionnel d'importance variable : désorientation, abérration des propos ou du comportement, stupeur.

_ un onirisme ou des hallucinations sont parfois notés.

- des troubles de la vigilance : depuis l'indifférence dont le malade sort à la moindre incitation jusqu'au coma peu profond, rapidement régressif.

- des troubles de la statique et de la marche :

- la marche au début incertaine, titubante, d'allure ébrieuse, devient impossible

- ainsi que la station debout du fait d'une grande rétropulsion.

- un syndrôme myoclonique avec :

- secousses musculaires irrégulières, brèves, brusques, asynchrones :

- elles siègent surtout au niveau des membres supérieurs mais sont diffuses dans les formes sévères intéressant la face, région péribuccale et langue, les globes occulaires (opsoclonies) ou le tronc.

- elles existent au repos.

- elles sont accrues par l'émotion, les stimulations sensorielles.

- elles parasitent les mouvements volontaires, les rendant pratiquement impossibles.

- il existe des troubles de l'écriture qui devient heurtée, irrégulière et à l'extrême informe.

- la dysarthrie s'aggrave :

Il existe toujours un achoppement sur les mots les plus longs.

- l'hypotonie est très fréquente mais elle est parfois remplacée par une hypertonie de type extrapyramidale.

- les autres signes sont plus inconstants :

- parfois un discret syndrôme pyramidal avec signe de BABINSKI inconstant

- le syndrôme cérébelleux reste incomplet. Il n'existe pas de nystagmus.

Examens complémentaires

L'électroencéphalogramme est altéré de façon diffuse avec présence d'onde lente delta ou théta. Des bouffées paroxystiques sont beaucoup moins fréquentes. Il n'y a pas de parallélisme entre les lésions graphiques et les troubles cliniques.

Le liquide céphalorachidien est souvent normal.

- une discrète protémorachie est parfois notée.

- des traces de bismuth, lorsqu'il a été recherché, ont été retrouvées.

- Tous les dosages du bismuth dans le sang et les urines effectués en phase aigüe retrouvent des taux considérables et significatifs du point de vue toxicologique. Dans le sang, en phase aigüe, les taux de bismuth sont toujours supérieurs à 100 µ g / l et peuvent dépasser 1 000 µ g/ l .

3- Evolution

L'encéphalopathie régresse après l'arrêt du bismuth. Cette régression peut être rapide 15 jours ou longue 12 semaines

- les troubles de la conscience s'atténuent les premiers, puis les troubles de la statique et de la marche, enfin les myoclonies.

- les troubles électroencéphalographiques et l'asthénie sont les derniers à disparaître.

La guérison se fait habituellement sans séquelles mais des évolutions fatales ont cependant été signalées, liées aux complications de décubitus.

On peut observer des rechûtes lors d'une réponse du traitement par les sels de bismuth.

B - Commentaires

Nous avons regroupé dans le tableau 8 les principaux dosages sanguins et urinaires du bismuth effectués au cours de ces encéphalopathies.

Les taux sanguins et urinaires trouvés précocémment après l'arrêt du traitement sont tous très supérieurs à ceux retrouvés dans nos dosages.

Ils leur sont encore égaux ou supérieurs 4, 6 ou 8 semaines après l'arrêt du traitement.

2 remarques s'imposent :

- il s'agissait de traitements beaucoup plus prolongés : plusieurs mois à plusieurs années.

- ces traitements étaient responsables des encéphalopathies décrites.

L'élévation de la bismuthémie et de la bismuthurie joue donc un rôle certain dans le déclenchement de ces accidents. Elle ne peut pourtant être seule incriminée :

- chez l'animal, l'injection de sels solubles de bismuth entraîne des accidents multiples, voire neurologiques à type de polynévrite mais jamais d'encéphalopathie.

- chez l'homme, les sels solubles de bismuth ont été largement utilisés dans le traitement de la syphilis provoquant parfois des accidents mais aucune encéphalopathie n'a été décrite.

D'autres facteurs doivent donc intervenir :

- la stase intestinale joue certainement un rôle facilitateur. Tous les sujets atteints d'encéphalopathie par les sels de bismuth présentaient une constipation.

- il existe aussi une grande variabilité de l'absorption du bismuth selon les individus comme nous le prouvent nos résultats.

- il s'agit par ailleurs d'une pathologie entièrement nouvelle alors que les sels dits "insolubles" de bismuth sont prescrits depuis plus de 2 siècles. Il faut donc penser qu'un facteur nouveau est apparu qui intervient sur le métabolisme des sels de bismuth et entraîne la formation d'un composé neurotoxique.

- nous avons signalé également le psychisme particulier des sujets qui avaient présenté des encéphalopathies au bismuth. Presque toujours ces sujets étaient traités par des benzodiazépines. Le rôle de ces médications associées doit être pris en considération.

Il est donc raisonnable de penser que l'augmentation de l'absorption intestinale du bismuth pendant des périodes relativement longues associé à d'autres facteurs en particulier des facteurs iatrogènes (benzodiazépines) aboutit à la formation de composés chimiques toxiques pour l'encéphale.

La nature de ce complexe neurotoxique reste à découvrir.

TABLEAU 8

Taux sanguins et urinaires de Bismuth au cours d'encéphalopathies myocloniques publiées

Auteurs	Sujets atteints	Sels de Bismuth incriminés	Durée du traitement par le Bismuth et doses	Délai Arrêt ou Bismuth dosage	Taux de Bismuth sanguin (µg/l)	Taux de Bismuth urinaire (µg/l)
BUGE	♀ 62 ans	Sous-nitrate léger + Sous-nitrate lourd	2 ans 10 à 20 g/ j de Bi	6 s. 8 s. 9 s.	135 80 20	– – –
BUGE	♀ 31 ans	Sous-nitrate léger + Gomme Karaya Lactose et Méprobamate	2 ans 5 à 20 g / j. de Bi	10j. 15 j. 5 s.	110 50 25	40 (1740 ml) 10 (2950 ml)
BUGE	♀ 42 ans	Sous-nitrate léger + Kaolin	3 ans 19 à 26 g / j. de Bi	4 j. 4 s.	285 30	1150 (470 ml) 35 (2400 ml)
BUGE	♀ 37 ans	Sous nitrate lourd + Gomme	2 ans 1/2 8 à 12 g / j. de Bi	10 j. 14 j. 19 j. 4 s.	215 155 150 75	400 (1000 ml) 250 100 105
BUGE	♀ 53 ans	Sous-nitrate léger + Gomme Karaya Lactose et Méprobamate	2 mois 5 à 20 g / j. de Bi	5 j.	870	350
LHERMITTE	♀ 57 ans	Sous-nitrate léger	4 ans 15 g / j. de Bi	23 j. 30 j.	230 60	640 170
LHERMITTE	♀ 68 ans	Sous-nitrate léger	plusieurs mois 15 g / j. de Bi	23 j	50	150
LHERMITTE	♀ 55 ans	Sous-nitrate + Sorbitol	3 ans 6,5 g / j. de Bi	inférieur à 5 j.	740	1250
LHERMITTE	♀ 27 ans	Sous-nitrate léger	5 mois 15 g / j. de Bi	15 j.	320	480
LHERMITTE	♀ 47 ans	Sous-nitrate	4 ans 6,5 g/ j. de Bi	?	500	
TOURNILHAC	♀ 44 ans	Sous-nitrate	3 mois 10 à 13 g / j. de Bi	40 j.	100	
EMILE	♀ 47 ans	Sous-nitrate	nombreuses années 15 à 20 g / j. de Bi	11 j. 13 j. 15 j. 17 j.	1800 1000 950 900	
EMILE	♀ 52 ans	Sous-nitrate	Régulièrement depuis des années et depuis 3 mois 8 à 12 g / j. de Bi	15 j. 17 j.	760 700	

- CONCLUSION -

Nous avons vu que les sels dits "insolubles" de bismuth sont utilisés en gastro-entérologie depuis plus de 2 siècles. Cette thérapeutique est plus particulièrement le fait des médecins et gastro-entérologues français. Les Anglo-Saxons l'utilisent par contre beaucoup moins. Leurs résultats sont considérés comme bons, voire excellents, dans de nombreuses affections digestives. Eu égard à l'abondance de leur prescription, 1 000 tonnes étaient vendues librement (23) en France chaque année, les sels "insolubles" de bismuth étaient considérés, il y a moins de 2 ans comme dénués de tout risque majeur.

- la céphalée bismuthique semblait une donnée historique plus en rapport avec la constipation qu'avec le traitement.

- l'intoxication par le bismuth métal était jugée plus théorique que réelle, aucun cas de néphropathie n'a été publié à notre connaissance.

- les stomatites sont l'apanage de la bismuthothérapie intra-veineuse.

- seuls les accidents de méthémoglobinémie étaient considérés comme sérieux, mais ils sont rares sinon exceptionnels et en règle bénins. Ils sont l'apanage du sous-nitrate de bismuth et presque toujours d'une erreur de prescription.

Les règles admises étaient :

- dose quotidienne inférieure à 20 g/jour.

- contre-indication du sous-nitrate chez l'enfant de moins de 12 ans.

- pas de bismuth par voie rectale.

- arrêt des prescriptions en cas d'absence de selles noires au cours de traitement par les sels de bismuth autre que

les phosphates.

- prudence des prescriptions dans certaines affections :

. arrêt ou ralentissement extrême du transit intestinal.

. existence d'une gastrectomie.

. pullulation bactérienne.

. lésions muqueuses étendues en particulier au cours de la maladie de CROHN, poussée de rectocolite hémorragique ou amibiase intestinale aigüe.

La publication de plusieurs dizaines de cas d'encéphalopathies myocloniques réversibles par les sels de bismuth est venue boulverser ces notions.

Nous avons vu que les sels " insolubles" de bismuth subissent une absorption par voie digestive.

- cette absorption est significative avec les différents sels de bismuth que nous avons administrés.

- la granulométrie ne nous a pas semblé jouer un rôle fondamental.

- cette absorption est très variable d'un sujet à l'autre.

- elle est augmentée lors des traitements de longue durée et plus encore en cas de stase intestinale.

En conclusion, la suppression totale de la thérapeutique orale par les sels de bismuth ne semble pas se justifier. En revanche une plus grande rigueur de prescription que par le passé est

indispensable :

- une surveillance médicale stricte quel que soit le sel de bismuth administré.

- et la suppression des traitements par les sels de bismuth chez les constipés chroniques.

TABLEAU 9

Principaux médicaments contenant du bismuth (20)

BISMUTHATE D'ORTHOXYQUINOLEINE
Quinocarbine cachets, comp., dragées, et glé.

BISMUTH ALUMINATE
Almuth comp.
Carmubine comp. et glé.

BISMUTH ALUMINO-CARBONATE
Anacidase bismuthée poudre .
Bauximuth sachet .
Estomul comp.

BISMUTH CARBONATE
Antigrastrose poudre.
Azym comp. et poudre .
Barydose belladone poudre et tabl.
Bijeptol poudre et tabl.
Bikacl bismuth poudre .
Biskama poudre .
Bismicron poudre et sachet .
Bismuloxane glé.
Bismuth B3 crème liq.
Bismuth Desleaux - poudre et tabl.
Bismuth Midy Polysilane gel.
Bismuth polysilane Joullié glé et sach.
Bromagastrine bismuthée tabl.
Cal Mag Na poudre .
Calmodiger past. et poudre .
Carbonate de bismuth Adrian sachets.
Carbonate de bismuth léger Adrian sachets .
Carbonate de bismuth Desleaux poudre et sachets .
Carbonate bismuth Gelther susp.
Colloido bismuth Richard sachets.
Digestobol tabl.
Dologastrine poudre et sachets .
Gastric Vichy comp:
Gastrocalcine bismuthée.
Gastraupose tabl.
Kaomuth poudre.
Magnésie bismurée past. poudre, dragées.
Magnésie composée Lehning poudre.
Neutrilac comp.
Neutroses Vichy faib. comp.
Neutrose fort comp.
Parégorique Sifap potion.
Pat poudre.

BISMUTH FLUORESCINATE
Collogène de bismuth comp.

BISMUTH PECTATE
Bismupectin sach.
Bismutran sach.

BISMUTH PHOSPHATE NEUTRE
Bismugel sach.

BISMUTH SILICATE
Alubifilm susp. p. buv.
Bismuth Blaise sachets .
Bismuth Blaise pectine sach.
Kaobrol bismuth poudre.
Kaobrol bismuth belladone tabl.
Norquinol poudre.

BISMUTH SOUS-NITRATE
Bismufilm sach.
Bismulogeais meprobamate sach.
Bismupar potion.
Bismureal comp.
Bismuth belladone phénobarb. Dipharma sachets.
Bismuthbile tabl.
Bismuth mucilage Daniel Brunet sac. et tabl.
Bismuthoddi sach.
Bismuth polysilane Joullié glé et sachets.
Bismuth Synlab poudre.
Bismuth Terrial poudre.
Bismuth Tulasne sach.
Caved's (réglisse ambrine sous lic. Haarlem) comp.
Entero Delalande glé.
Entero pansements glé.
Euphogastral comp.
Karaya bismuth paq.
Legismuth sach.
Magnebi belladone tabl.
Micelmuth sach.
Micro - bismuth sach.
Muthargil sach.Normacol bismuth glé.
Normucyl bismuth Chatron glé.
Novismuth sach. - *
Pepsimalt comp. et sach.
Peptex poudre et tabl.
Pheno-bismuth paq.
Plasmutan sachets.
Rabro vomp.
Rhodiacarbine glé.
Rocmuth gel.
Roter comp.
Sedomuth sachets.
Silismuth sachets.
Sous-nitrate de Bismuth Adrian sachets.
Sous-nitrate de bismuth Tulasne sachets.
Sulfaguanidine bismuthée Richard comp.
Théragastrol sachets.
Togestal poudre .
* Normacol bismuth glé.

BISMUTH 8 - OXYQUINOLEINE
Binoxol comp.
Septicarbone comp. et glé.

BISMUTHO TARTRATE DE SODIUM
Bismoral comp.

BIBLIOGRAPHIE

1 BAROT Claudine. - De l'utilisation des sels de bismuth en thérapeutique gastro-entérologique.
Thèse 20 décembre 1973 Université de Clermont-Ferrand.

2 BAYLE Ed. et AMYL.
C. R. AC. SC., 1928, t. 186, p. 1610.

3 BOUQUIAUX J. (Rapporteur). - Non organic micropollutants of the environnement.
Rapport Commission Communautés Européennes.
Luxembourg 1974, 3, 32.

4 BOURDON R., GALLIOT M., PROUILLET F. - Dosage du cuivre, du plomb, du manganèse, du bismuth, du cadmium et de l'or dans les liquides biologiques par spectrométrie d'absorption atomique sans flamme.
Ann. Bio. Clin. 1974, 32, p. 413-422.

5 BUGE A., RANCUREL G., POISSON M., DECHY H. - Encéphalopathies myocloniques par les sels de bismuth.
Nouv. Presse méd. 1974, 3, p. 2315- 2320.

6 BURNS R., THOMAS W., BARRON V. J. - Reversible encephalopathy possibly associated with bismuth subgallate ingestion.
Brit. Med. J. 1974,1, p. 220-223.

7 EMILE J., FEVE J., BASTIARD J., CLERC P., DE BRAY J., MATHE J. F., TRUELLE J. L., DERONET Em et FRESSINAUD L. - Encéphalopathie aigüe myoclonique résolutive. Rôle probable de l'ingestion d'un sel de bismuth.
Arch. Med. Ouest 1974 T. T n° 10 p. 699-722.

8 FRABRE R. et PICON M.-Contribution à l'étude toxicologique du bismuth
Journal de Pharmacie et Chimie 1928 (8) p. 249 - 258 et 297 - 308.

9 FABRE et PICON M.-Contribution à l'étude toxicologique du bismuth (suite).
Journal de Pharmacie et Chimie 1929 (8) p. 97 - 112.

10 FABRE R. et OKAC A.-Contribution à l'étude de la toxicologie du bismuth.
Journal de Pharmacie et Chimie 1er décembre 1937 p. 433 - 444.

11 FAUCHERRE J. et SOUCHAY P.-Dosage polarographique de traces métalliques dans les alliages à forte teneur en étain, plomb, antimoine.
Bull. Soc. Chim. 1949, 16, p. 722 - 728.

12 HALL R. et FARBER T.-Determination of bismuth in body tissues and fluids after administration of controlled doses.
Journal Association office Anal.Chemists U. S. A. 1972 55 - n° 3 p. 639 - 642.

13 HOLLARD A. et BERTIAUX L.-Analyse des métaux par électrolyse.
3me édition, 1919, Dunot et Pinat Ed.

14 KAHANE E.-L'action de l'acide perchlorique sur les matières organiques, Paris 1934.
Actualités Scient. et Industr. n° 167 et 168 (Edit. Hermann).

15 LABAT A. et PERY B.
Bull. Soc., Pharm. Bordeaux ; 4 - 1923.

16 LAPORTE E.
Journal de Pharmacie et Chimie 1923, (7) t. 28, p. 301.

17 LECHAT P., MOREL - MAROGERI ., CLUZAN R., FLOUVAT B., FONTAGNE J.- Etude expérimentale des effets de l'ingestion prolongée de sous-nitrate de bismuth associé à des oses.
Thérapie 1968, 23, p. 445 - 457.

18 LHERMITTE F., DEGOSG. F., SIGNORET J. L.-Encéphalopathies réversibles par les sels insolubles de bismuth.
Nouv. Presse med., 1975 , 4, p. 419.

19 LION G.-Sur le mode d'action des sels de bismuth en pathologie gastrique et en chirurgie.
Presse med. 1933 - 41 p. 516 - 518.

20 Moniteur des Pharmacies.-15 - 3 - 75. N° 1168 p. 835.

21 PALIARD P., PERROT E., ROUZIOUX J. M.-Un cas d'intoxication grave par le sous-nitrate de bismuth.
Bull. med. Leg. Tox. Med. 1967, 1, p. 70 - 72.

22 PREGL.-La microanalyse.
Châpitre de la microanalyse.

23 ROSSION P.-Le bismuth peut rendre fou : sa vente libre est interdite.
Sciences et Vie. Avril 1975 p. 67 - 69.

24 SCHOCH E. et BROWN D.
Journal of am. Chem. Soc., 1916, t. 38, p. 1660.

25 SOLLMAN T., SEIFTER J.-The pharmacology of triméthyl bismuth.
J. Pharmacol. exp. therap. 1939, 67, p. 17 - 49.

26 STIEGLITZ E. J., PALMET A. E.-The pharmacology of the nitrite effect of bismuth sub-nitrate.
J. Pharmacol. 1936, 56, p. 216-- 222.

27 TOURNILHAC M., FLORI R., DORDAIN B., ROYE J. M.- Encéphalopathies myocloniques par les sels de bismuth.
Nouv. Presse méd., 1975, 4, P. 430.

28 WILSON R. H.- Absorption of nitrite after the oral ingestion of bismuth sub-nitrate.
Proc. Soc; Exp. Biol. Med. 1932, 29, p. 961 - 962.

TRAVAUX NON CITES MAIS COMPLETANT UTILEMENT CE TRAVAIL

BARBIZET J., DEGOS J. D., BOUCHAREINE A.-Encéphalopathies au bismuth
Nouv. Presse méd., 26 avril 1975, 4, n° 17 p. 1290 - 1291.

BUGE A., RANAUREL G.-Les encéphalopathies aigües myocloniques par les sels oraux de bismuth.
Revue de médecine 16 juin 1975 n° 24 p. 1668 - 1674.

CAMBIER J., MASSON M., DAIRON R.-Encéphalopathie myoclonique et intoxication par les sels de bismuth.
Nouv. Presse méd., 21 décembre 1974, 3, n° 44 p. 2662.

CONSO F., BOURDON R., GAULTIER M., PROUILLET F.-Résorption digestive chez l'homme de différents sels "insolubles" de bismuth.
Nouv. Presse méd., 26 avril 1975, 4, n° 17 p. 1293.

DECHY H.-Encéphalopathies myocloniques au cours des traitements oraux par les sels de bismuth.
Thèse Paris VII Bichat Xavier 1975.

LECHAT P., MAJOIE B., LEVILLAIN R., CLUZAN R., DELEAU D.- Etude de la toxicité à court terme de l'association sous-nitrate de bismuth et sorbitol.
Thérapie, 1964, 19, p. 551 - 556.

RAVERDY P., SMAGGHE A., MARIE J. P., PRINGEAU J.-Encéphalopathies au cours de traitement par le bismuth.
Nouv. Presse méd. avril 1975.

WILLIS J. B.-Détermination of lead and other heavy metal in urine by atomic absorption spectroscopy.
Analytical Chemistry Vol. 34, n° 6 may 1962 p. 614 - 617.

VU
LE PRESIDENT DE THESE
M. GAULTIER

VU
LE DOYEN DE LA FACULTE
DE MEDECINE
LARIBOISIERE - SAINT - LOUIS
E. FOURNIER

VU
ET PERMIS D'IMPRIMER
LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
DE PARIS VII
M. ALLIOT